

**Der Einfluß von Mannit auf die Nierenfunktion
der Ratten nach experimenteller Anurie durch
Entblutungshypotonie**

von

Klaus Kicking

aus

Neustadt/Alsch

1973 376

Aus der 4. Medizinischen Klinik
der Städt. Krankenanstalten Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. U. Gessler

**Der Einfluß von Mannit auf die Nierenfunktion
der Ratten nach experimenteller Anurie durch
Entblutungshypotonie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Klaus Kickinger

aus

Neustadt/Alsch

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Der Einfluss von Mannit auf die Nierenfunktion
der Ratten nach experimenteller Änurie durch
Entbindungshypertonie

Medizinische Dissertation
im Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. L. Demling
Referent: Prof. Dr. U. Gessler
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 9. 73

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor
Dr. U. GESSLER, für die Anregung zu dieser
Arbeit und seine freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. K. SCHRÖDER danke ich für die
wertvollen Ratschläge während der Durch-
führung des experimentellen Teils dieser
Arbeit.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke
ich für die Unterstützung, die diese Arbeit
ermöglichte.

1. Einleitung	1
1.1. Zielsetzung	1
1.2. Abkürzungen	2
1.3. Bedeutung des Projektes	3
1.4. Aufbau	4
1.5. Umfang - Grenzen	5
1.6. Sonstige und Persönliche	6
2. Zusammenfassung	10
3. Methode	11
3.1. Quellen	11
3.2. Technik	12
3.3. Versuchsanordnung	13
4. Ergebnisse	14
4.1. Ergebnissummarie	14
4.2. Zusammenfassung	15
4.3. Ergebnissummarie im Bild	16
4.4. Ergebnissummarie im Text	17
5. Zusammenfassung des Projektes	18
6. Bewertung des Projektes	19
7. Zusammenfassung	21
8. Literatur	22

L I S A gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	
1.1. Definition	1
1.2. Ätiologie	2
1.3. Hypothese der Pathogenese	5
Schema	7
1.4. Stadien - Schema	8
1.5. Therapie und Prophylaxe	9
2. Fragestellung	10
3. Methode	
3.1. Theorie	11
3.2. Kritik	12
3.3. Versuchsanordnung	13
4. Ergebnisse	
4.1. Blutdruckverhalten	16
4.2. Urinausscheidung	17
4.3. Inulinkonzentration im Serum	18
4.4. Inulinkonzentration der Nieren	19
5. Zusammenfassung der Ergebnisse	22
6. Besprechung der Ergebnisse	23
7. Zusammenfassung	31
8. Literatur	32

1. Einleitung: Das Akute Nierenversagen (ANV)

1.1. Definition

Das akute Nierenversagen ist eine kurzfristige entstehende und fakultativ zur Urämie fortschreitende, reversible Niereninsuffizienz (E. Buchborn, Sarre 1959, 1963; Wetzels und Herms 1961; Edel 1969). Klinisch manifestiert sich das ANV als

1. Oligurie, d.h. die Urinmenge liegt unter 500 ml/die
(Barth u. Mitarbeiter 1965, Sarre 1967, Wetzels 1969)
2. Anurie (Urinmenge unter 100 ml/die)
3. Wasser- und Elektrolytstörungen
4. Urämie

Als Gradmesser der Einschränkung der Nierenleistung kann der ansteigende Serumkreatininwert benutzt werden. So entspricht ein Serumkreatininwert von 2 mg% etwa einer Leistung von 50% der Normalleistung, 4 mg% entsprechen 25%, 10 mg% entsprechen 10%. (Sarre, Rother, Gayer 1957)

1.2. Ätiologie

Eine Vielzahl von Einflüssen, die den Organismus treffen, können ein akutes Nierenversagen auslösen; der klinische Verlauf und das morphologische Substrat sind aber uniform. Prädisponierend wirkt eine vorbestehende Nierenschädigung (Gessler). Alle schädigenden Einflüsse lassen sich auf einen, meist aber zwei der folgenden ätiologischen Faktoren zurückführen:

- | | |
|-----------------|--|
| a) Schock | c) Ischämie |
| b) Intoxikation | d) Elektrolyt- und
Wasserhaushaltsstörung |

Tabelle 1. Klinische Ursachen des ANV aufgeschlüsselt nach Noxen.

	Schock ₁	Intoxikation ₂	Ischämie	Elektrolyt- und wasserhaushaltsstörung
Gewebsstrauma	(+)	(+) Myolyse - CRUSH	(+)	(+)
Hämorrhagie	+	-	(+)	+
Allergie	+	(+)	-	(+)
Sepsis	+	+	-	-
Ileus	+	(+)	-	+
CO-Vergiftung	(+)	+	+	-
Erbrechen u. Durchfall	(+)	-	-	+
Exogene Gifte	(+)	+	-	(+)

1) Siehe auch Tabelle 2: Klinische Ursachen des Schocks

2) Exogene Gifte mit besonderer "Nierenaффinität"

Schwermetalle, Phosphor, Kohlenwasserstoff, Chlorate, Kaliumoxalat, Oxalsäure, Dioxan,
Kontharidin, Methylalkohol, Hexamethylentetramin mit Sulfonamiden.

I. Hypovolämien

1. Blutverluste: äußere Verletzungen, Operationen, innere Blutungen, Abort
2. Plasmaverluste: Trauma, z.B. "Crush", Verbrennung, Infektionen, Vergiftungen, Kapillarschädigung, Fisteleiterung
3. Flüssigkeits- und Elektrolytverluste: Diarrhoe, Punktionen, Erbrechen, Coma diabeticum, M. Addison, Verdursten

II. Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen

1. Mechanisch: Thrombose V. portae, V. cava inferior, Spannungspneumothorax, Lungenembolie, Gravidität
2. Neurogen-reflektorisch: Eingeweidezerrungen, -perforationen, -koliken; Karotissinusreflex
3. Zentralvenös: Schädigung des Vasomotorenzentrums, Narkotika, Hypnotika, Ganglioplegika
4. Toxisch und allergisch-anaphylaktisch: Endotoxine; artfremdes Eiweiß, intravasale Hämolyse
5. Regulativ: Fieber, Hyperpyrexie, Orthostase, akute intraabdominale Druckentlastung (Aszites)

III. Kardiogener Schock

1. Verminderte Förderleistung: Infarkt, Myokarditis, hochgradige Bradykardie, Kugeltrombus
2. Behinderte Herzfüllung: Herzbeuteltamponade, paroxysmale Tachykardie, massive Lungenembolie

1.3. Hypothese der Pathogenese

Eine Sammlung von über 50 Synonymen aus 1 1/2 Jahrhunderten (siehe Buchborn u. Edel 1968, Braun 1968) skizziert die wechselnden und inzwischen obsoleten historischen Vorstellungen zur Ätiologie. Eine kurze Darstellung der heute gängigen Hypothese folgt:

Die genannten Ursachen führen

1. Zur Durchblutungsstörung der Nieren und zum Absinken des Glomerulumfiltrats.
2. Zur Störung der empfindlichsten, weil stoffwechselaktivsten Teilfunktion: der Natriumrückresorption der proximalen Tubulusepithelien.

Kramer u. M. fanden einen direkten Zusammenhang zwischen O_2 -Mangel und Na-rückresorption.

Das morphologische Substrat sind licht- und elektronenoptisch nachweisbare regressive Veränderungen an den Tubulusepithelien. Sekundär kann es auch zur pathologischen Ansammlung bestimmter Stoffe in den Tubulus-lumina kommen (Bohle u. Mitarbeiter 1960, Schubert 1968). Morphologische Veränderungen sind aber nicht obligatorisch.

Teilweise bzw. vollständige Resorption des verminderten Filtrats zeigt sich als Oligo- bzw. Anurie. Der Ausfall der Ausscheidungs- und Regulationsfunktion bedingt Elektrolyt- und Wasserhaushaltsstörungen und Urämie.

Die Hypothese wird durch Arbeitsergebnisse gestützt (Kramer u. Mitarbeiter 1960, Kramer u. Deetjen 1962, Spann 1964, Thureau 1965, 1966, 1967, Arbeitsgruppe um Gessler 1962, 1965, 1966, 1967, 1968, Oken 1965, 1966, 1966, Hierkofer 1968)

Tabelle 3.

Schema der Pathogenese des ANV

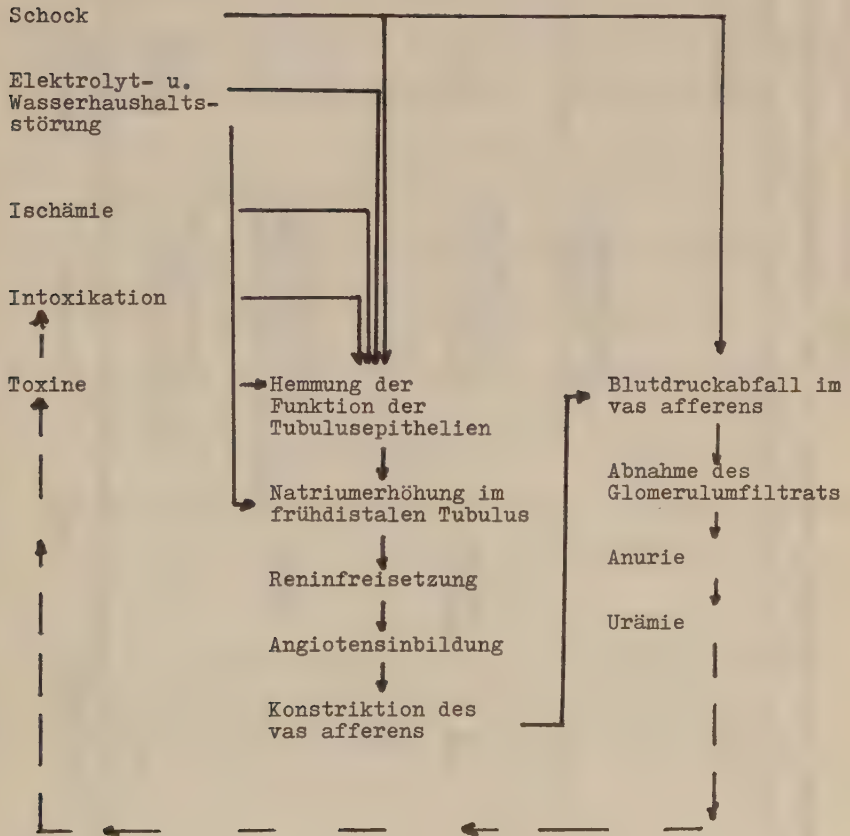


Tabelle 4. Stadien des akuten Nierenversagens

Stadium	Mittlere Dauer	Symptomatik	Urämie	Diurese ml/24 Std.	Komplikationen
Schädigung	Stunden- Tage	Extrarenale Grund- krankheit (Schock, Nephrotoxine)	Ø (500)	-	
Oligurie- Anurie	Tage	Proteinurie, Hämaturie Zylindurie, Isostenurie	Zu- nehmend	500	Hyperkalämie, metabolische Azidose, Überwässerung, Gerinnungsstörungen, aseptische Entzündung seröser Häute mit Haemorrhagie
Polyurie	Wochen	Hyposthenurie, Leukozyturie, Bakteriurie	zur Norm fallend	500	Exsikkose, Hypokalämie,
Restitution	bis 1 Jahr	Gestörte Partial- funktionen, evtl. Defektheilung	Ø	normal	-

1.4. Stadien des ANV

Man unterscheidet 4 ineinander fließend übergehende Stadien des ANV mit besonderer Symptomatologie und eigenen Komplikationsmöglichkeiten, Bei nur leichter Schädigung oder rechtzeitiger Therapie müssen nicht alle Stadien durchlaufen werden.

1.5. Therapie und Prophylaxe

- a) Das Einwirken der primären Noxe muß unterbrochen werden, d.h. die Ursachen (Schock, Intoxikation, Ischämie, Elektrolyt- und Wasserhaushaltsstörungen) müssen beseitigt werden.
- b) Die im Gefolge der unter a) genannten Ursachen aufgetretenen Komplikationen müssen symptomatisch behandelt werden.
- c) Die Pathogenese des ANV ist ungeklärt, deshalb ist keine kausale Therapie möglich. Die GFR ist direkt bisher nicht zu beeinflussen, auch die Regeneration der geschädigten Tubulusepithelien kann nicht beschleunigt werden. Man versucht die Resorption des Restfiltrats zu hemmen und so eine Steigerung der Diurese zu erzwingen. Häufig ist es im Initialstadium möglich, die weitere Entwicklung des ANV zu verhindern. Angewendet werden: Mannit, Furosemid, und im Tierversuch Etacrynsäure. Natürlich ist durch Mannit nur eine osmotische Diurese zu erwarten, wenn nicht der Harnstoff selbst schon eine solche herbeiführt.
- d) Bei voll ausgeprägtem ANV muß die Nierenfunktion bis zur Regeneration der Tubulusepithelien durch peritoneale Dialyse oder extracorporale Hämodialyse ersetzt werden.

2. Fragestellung

Die Wirkungsweise von Diuretika bei der Therapie des ANV ist nicht geklärt. Zur Indikationsstellung werden empirisch-klinische Daten herangezogen.

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob es nach experimentellem hämorrhagischem Schock unter Behandlung mit Mannit

- a) zu einer Filtrationsänderung kommt
- b) in welchem Umfang das Restfiltrat ausgeschieden wird.

3. Methode

3.1. Theorie

Zur tierexperimentellen Erzeugung eines ANV wurden schon mehrere Methoden erprobt.

Der hämorrhagische Schock ist eine der häufigsten Ursachen des ANV. Experimentell läßt er sich durch raschen Blutentzug völlig exakt nachahmen. Das Verfahren hat den Vorteil der völligen Identität mit dem klinischen Vorbild; es ist genau quantifizierbar und reproduzierbar.

Zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats benutzt man Clearance-Methoden, z.B. die Inulin-Clearance. Dieses Verfahren versagt bei Oligo- oder Anurie, weil eben kein Urin ausgeschieden wird.

Wir benutzten einen Kunstgriff, der von Gessler, abgeleitet von Ullrich und Jarausch (1956) angegeben wurde. Da Inulin ausschließlich filtrierte, nicht sezerniert und nicht resorbiert wird, ist die gesamte Inulinmenge in Niere und ableitenden Harnwegen durch Filtration dorthin gelangt. Wir stützen also unsere Clearance-Berechnung nicht auf die im Urin ausgeschiedene Inulinmenge, sondern auf die Inulinmenge, die in Niere und ableitenden Harnwegen nachweisbar ist.

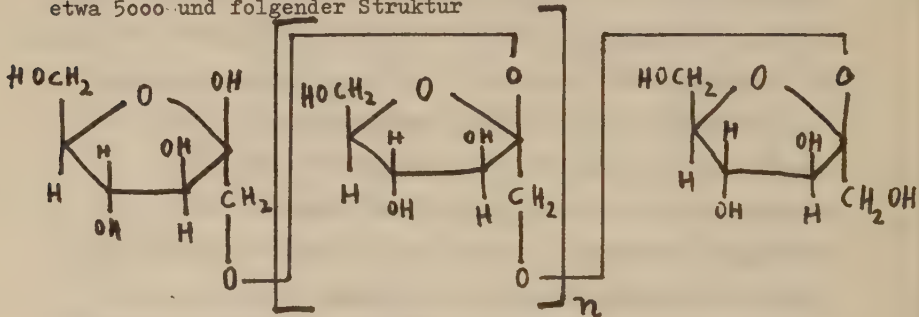
Die relativ geringe, basale Inulinmenge in Nierenblut und interstitieller Flüssigkeit wird als, unter allen Bedingungen konstanter, und in den Fehlergrenzen der Methode liegender Faktor vernachlässigt. Diese + modifizierte - Inulin-clearance erlaubt also Einblick in die GFR im Zustand der Oligo-Anurie. Wenn wir Inulin im Nierengewebe und in den ableitenden Harnwegen getrennt bestimmen, müssen wir mit steigender Filtration zunächst die Anhäufung im Nierengewebe und mit der einsetzenden Diurese die Verschiebung des Inulins in den Harn beobachten können.

Wir stellen also für je ein Versuchstier durch kontrollierten Blutentzug eine gewünschte, konstante Hypotension ein und messen unter diesen Bedingungen die filtrierte Inulinmenge und, falls vorhanden, die Diurese. Für andere Blutdruckwerte wird jeweils ein anderes Versuchstier eingesetzt.

In einer 2. Gruppe prüfen wir unter gleichen Bedingungen die Wirkung von Mannit.

3.2. Kritik der Methode

Inulin ist ein Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von etwa 5000 und folgender Struktur



Es wird proportional seiner Plasmakonzentration glomerulär filtriert, nicht resorbiert und nicht sezerniert; und erlaubt deshalb bei Kenntnis der Plasmakonzentration und der ausgeschiedenen bzw. liegengebliebenen Menge die Berechnung des Ultrafiltrats. Der Einwand von Solomann (1965), es werde doch tubulär resorbiert und sezerniert, wurde durch Baumann (1965) und Seidel (1970) sowie Balint (1965) widerlegt.

Tiefe Narkose scheint eine Schutzwirkung auf die Nieren auszuüben (Balint 1960). Art, Dosierung und Applikation waren in allen Versuchen gleich und die Vergleichbarkeit scheint gewährleistet. Corcoran und Page (1943) untersuchten die Inulin clearance unter Barbitalnarkose und fanden sie unverändert.

3.3. Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an 38 männlichen Wistar-Albino-Ratten mit einem Durchschnittsgewicht von 225 g durchgeführt.

Durchschnittlich 15 Minuten nach intraperitonealer Injektion von 50 mg/kg Körpergewicht Nembutal^r (Pentobarbital) setzte die Narkose ein. Um Asphyxie zu vermeiden wurde tracheotomiert und intubiert. Eine Arteria carotis communis wurde katheterisiert und über ein Quecksilbermanometer fortlaufend der Blutdruck gemessen und protokolliert. Eine Thrombosierung des Katheters wurde durch Einspritzen von 0,5 ml einer 1% Heparinlösung in physiologischer Kochsalzlösung/kg Körpergewicht verhindert.

Nun wurde durch kontinuierlichen Entzug von bis zu 2 ml Blut aus der A. carotis, innerhalb von 10 Minuten der Blutdruck auf den jeweiligen Wert gesenkt und während des Versuches protokolliert und gemittelt.

Eine Versuchsgruppe (20 Tiere) erhielt 20 Minuten nach Einstellung der gewünschten Hypotension 600 mg/kg Mannit als 20% Lösung in isotonischer Kochsalzlösung langsam injiziert, die Kontrollgruppe (18 Tiere) blieb ohne Behandlung. Nun wurde die Harnblase nach Eröffnung des Abdomens leer punktiert und der gewonnene Urin ^{durch}verworfen. Darauf wurde die Vena saphena allen Tieren 1% Inulin in physiologischer Kochsalzlösung im Fließgleichgewicht infundiert:

20 Min. lang 7,5 mg Inulin/kg Min. u. 70 Min. lang 1,67 mg Inulin/
kg/Min.

Im Falle der Diurese wurde der Harn durch einen Blasen-katheter abgeleitet, gemessen und die Inulinkonzentration bestimmt. Nach Ende der 90 minütigen Infusionszeit wurden beide Nieren am Hilus abgeklemmt, entnommen und sofort in flüssige Luft gebracht. Blut wurde aus der Bauchorta durch Entbluten gewonnen. Aus Nierengewebe, Plasma und Harn wurde nach Little Inulin doppelt bestimmt.

Inulinbestimmung nach Little (1949):

Reagenzien: NaOH-Lösungen: 4n, 0,85n, 0,5n

HCL-Lösungen: 5n, 2,5n, 0,5n

Somoggi-Enteiweißreagenz:

1. Lösung: 10% Zinksulfat

2. Lösung: 0,5n NaOH

Resorcin-Thioharnstoff-Reagenz:

0,1 g Resorcin

0,25 g Thioharnstoff ad 100 ml Eisessig

Durchführung der Bestimmung:

a) Niere

6 ml 0,85n NaOH und frisches Gewebe in 50 ml Kolben.

10 min. in kochendes Wasserbad, gelegentlich schütteln.

Abkühlen auf Zimmertemperatur.

2 ml 2,5n HCL zugeben und mit 0,5n HCL (bzw. 0,5n NaOH) neutralisieren.

Dazu 10 ml 10%ige Zinksulfatlösung und 10 ml 0,5n

NaOH mit aqua dest. auf 50 ml auffüllen, schütteln,

10-15 Min. stehen lassen, anschließend durch Whatmanfilter

Nr. 42 filtrieren.

3 ml des Filtrats werden entnommen und mit 1 ml Resorcinreagenz und 6 ml konz. HCL versetzt, anschließend 10 Min. in einem Wasserbad von 80° C erhitzt; dann 2 Min. in kaltes Wasser stellen und 3 Min. in dunkler Kammer stehen lassen.

Photometrieren bei 520 lambda Wellenlänge

b) Serum und Urin

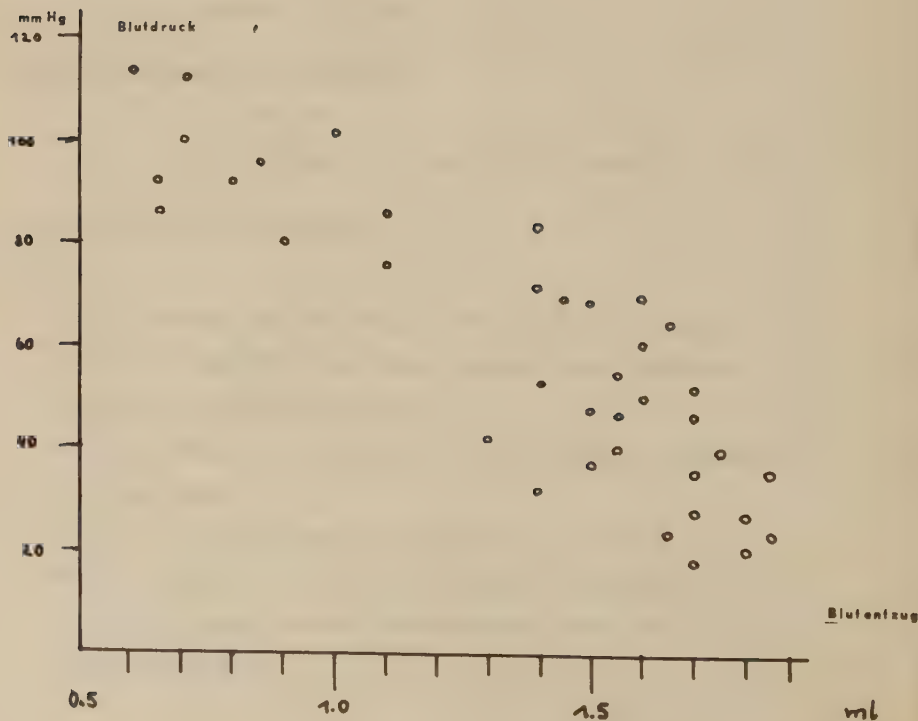
1 ml 10%ige Zinksulfatlösung und 1 ml 0,5n NaOH zu erhaltender Urinmenge bzw. 0,5 ml Serum geben. Mit aqua dest. auf 10 ml auffüllen, filtrieren, 3ml des Filtrats wie oben beschrieben weiterbehandeln.

4. Ergebnisse

4.1. Blutdruckverhalten

Der Blutdruck sank in Abhängigkeit von der entzogenen Blutmenge und blieb während der Versuchszeit annähernd konstant. 7 Tiere starben im hämorrhagischen Schock und blieben unberücksichtigt. Die nach 20 Min. injizierte Mannitlösung veränderte den Blutdruck nur geringfügig, ebensowenig Einfluß hatte die Inulininfusion.

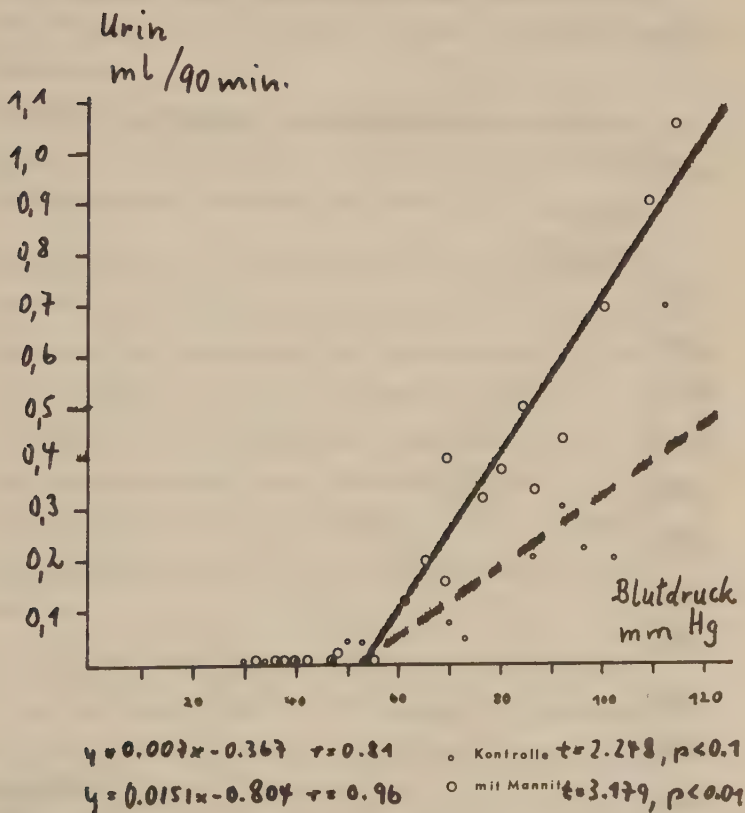
Abb. 1 Blutdruck in mmHg in Abhängigkeit von der entzogenen Blutmenge.



4.2. Urinausscheidung

Die Entblutungshypotonie führte zur Anurie unterhalb 50 mmHg Blutdruck. Bei den mit Mannit behandelten Tieren lag die Ausscheidung höher als bei den Kontrollen.

Abb. 2 Diurese während 90 min. in Abhängigkeit vom Blutdruck.

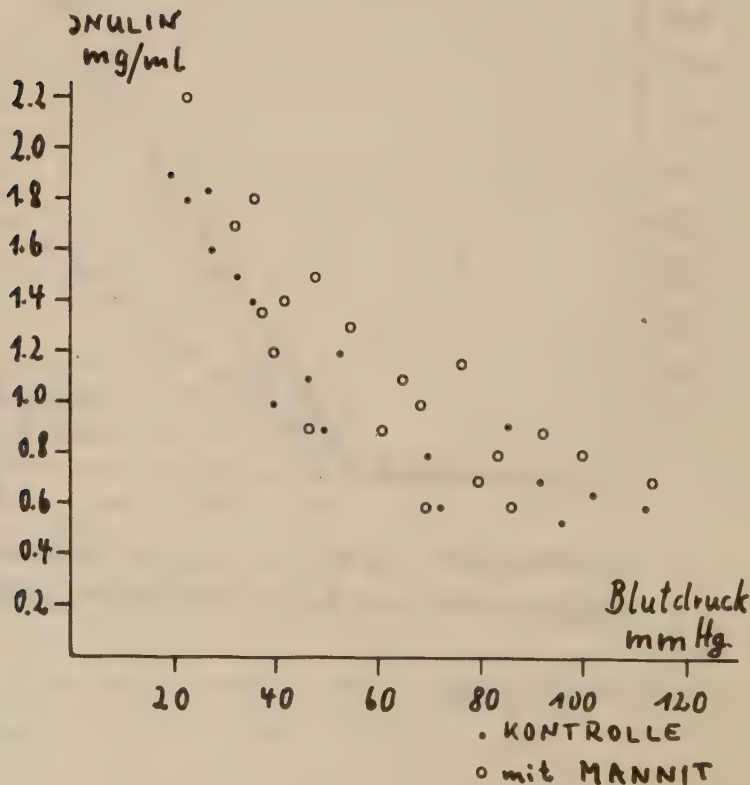


4.3. Die Inulinkonzentration im Serum.

Bei Anurie verbleibt Inulin nahezu vollständig im Blut-system. Mit Blutdrucksteigerung und Beginn der Filtration wird Inulin aus dem Serum in die Nieren verschoben.

- a) Der Abfall der Inulinkonzentration setzt bei 30 mmHg ein. Die beiden Gruppen unterscheiden sich nicht.
- b) Mit Zunahme des Blutdrucks nimmt die Inulinkonzentration im Serum ab. Die beiden Versuchsgruppen unterscheiden sich nicht.

Abb. 3 Seruminulinkonzentration in Abhängigkeit vom Blutdruck.



4.4. Inulinkonzentration der Nieren.

Der Quotient T/P , aus Inulinkonzentration im Nierengewebe ($T = \text{Tissue}$) und Inulinkonzentration im Plasma ($P = \text{Plasma}$) ist eine standardisierte Verhältniszahl, die angibt, wieviel höher die Inulinkonzentration in den Nieren als im Plasma ist.

- a) Die Verhältniszahl ist unter der Bedingung der Anurie ein Maß für die Filtrationsleistung (GFR).

Der Anstieg von T/P beginnt in beiden Gruppen bei 30 mmHg Blutdruck.

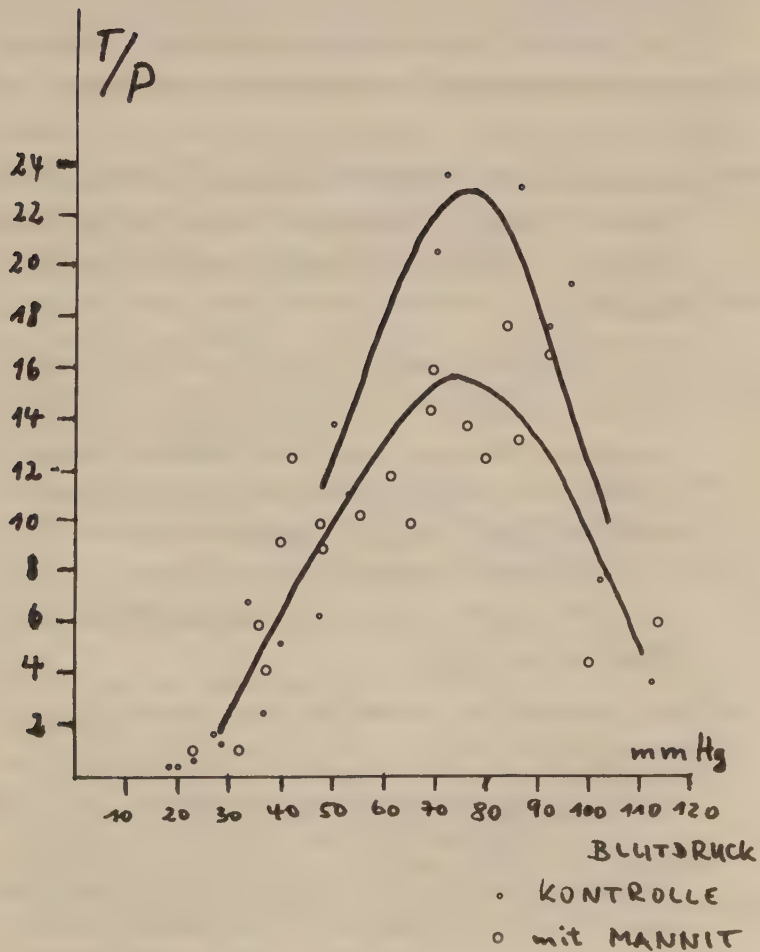
Zwischen 30 mmHg und 50 mmHg Blutdruck - unter Anurie - steigt T/P steil abhängig vom Blutdruck an. Die beiden Versuchsgruppen unterscheiden sich nicht.

- b) Mit Einsetzen der Diurese ändert sich die Bedeutung von T/P . Neben dem genannten Einfluß der GFR der gültig bleibt, wirkt gegensinnig die Ausscheidung des Inulins aus der Niere. T/P ist nun ein Maß für das Resultat einerseits des Inulinzuwachses, andererseits der Inulinausscheidung. Da die GFR durch Mannit nicht beeinflußt wird, sind die Unterschiede von T/P in den beiden Versuchsgruppen alleindurch die Inulinausscheidung bedingt.

Mit Einsetzen der Diurese lagert sich über die Kurve der weiter steigenden Filtrationsrate eine absinkende T/P Kurve, bedingt durch die zunehmende Ausscheidung des Inulins. Mit unserer Methode lassen sich die Einzelkurven nicht ermitteln, wir erhalten nur eine interferierte Kurve, die aus beiden resultiert.

- b₁) Der T/P der Normaltiere steigt weiterhin an bis zu einem Maximum bei 80 mmHg (24).
- b₂) Auch bei den mit Mannit behandelten Tieren steigt T/P bis zu einem Maximum bei 80 mmHg an; die Kurve verläuft aber flacher und erreicht nur den Quotienten 15. Gleichbleibende Filtration vorausgesetzt (4.3. s.o.) ist also die Inulinausscheidung unter Mannit fast verdoppelt.
- c) Bei Blutdruckwerten über 100 mmHg verlaufen die beiden Kurven wieder deckungsgleich.

Abb. 4 T/P in Abhängigkeit vom Blutdruck



5. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Bei der Untersuchung der Entblutungshypotonie, unter Behandlung der konsekutiven Oligoanurie mit Mannit stellten wir fest:

- 5.1. Durch vorsichtiges Entbluten läßt sich über 2 Stunden eine annähernd stabile Hypotonie erzielen. Das Ausmaß der RR-Senkung hängt von der Menge des entzogenen Blutes ab.
- 5.2. Unterhalb eines Blutdrucks von 50 mmHg waren die Tiere anurisch. Mannit hat keinen Einfluß auf den Beginn der Diurese, steigert aber die Ausscheidung bis auf das Doppelte.
- 5.3. Von 30 mmHg bis 50 mmHg Blutdruck sinkt als Ausdruck der linear gesteigerten Filtrationsleistung (GFR) die Inulinkonzentration im Serum, bei fehlender Diurese kommt es zur Anreicherung im Nierengewebe, der Quotient
$$T/P = \frac{\text{Inulinkonzentration Nierengewebe}}{\text{Inulinkonzentration im Serum}}$$
steigt entsprechend blutdruck-linear an. Mannit hat darauf keinen Einfluß.
- 5.4. Nach Einsetzen der Diurese bei einem Blutdruck über 50 mmHg kommt es wegen der Ausschwemmung des Inulins aus der Niere und der noch weiter steigenden GFR zunächst noch zum Anstieg von T/P, danach sinkt T/P auf einen niedrigen konstanten Wert. Das erreichte Maximum unter Mannit liegt nur in Höhe von 3/5 des maximalen Wertes der un behandelten Tiere.

6. Besprechung der Ergebnisse.

Wir untersuchten mit Hilfe einer Inulinbestimmung in der Niere zur Ermittlung kleiner Inulinmengen (nach Gessler), ob es nach experimenteller Entblutungshypotonie unter Behandlung mit Mannit zu einer Filtrationsänderung kommt, und in welchem Umfang das Restfiltrat ausgeschieden wird.

Der experimentelle hämorrhagische Schock stellt ein einfaches Modell für das ANV dar. Hier ist die Hypotonie der einzige ätiologische Faktor, der Pathomechanismus läßt sich übersehen, seine Intensität ist variabel, meßbar und reproduzierbar.

Wir führten ~~unsere~~ Untersuchungen während der akuten Hypotonie durch; beim Fehlen irreversibler Schäden der Nieren, beim Fehlen der Urämie und anderer Komplikationen. Die Ergebnisse können deshalb nur mit Vorbehalt auf die Therapie des ANV übertragen werden.

Bestimmt wurden Filtration und Diurese. Die Diurese wurde direkt gemessen. Auskunft über die Filtration gewannen wir durch die Beobachtung der Verschiebung infundierten Inulins vom Serum in die Nieren und in den Urin.

Für den Bereich der Anurie gilt nach Gessler u.M. (1966) folgendes:

1. Bei fehlender oder minimaler Filtration gelangt Inulin vom Serum nicht in die Nieren. Die Serum-Inulin-Konzentration ist hoch, im Nierengewebe ist Inulin in Höhe der Basiskonzentration (bedingt durch Nierenblutanteil) nachweisbar.
2. Mit Einsetzen und Zunahme der Filtration, bei fehlender Diurese, wächst die Inulinkonzentration im Nierengewebe, das Filtrat wird quantitativ resorbiert, Inulin im Serum

nimmt entsprechend ab. Gessler u.M. konnten mit der Lissamin-Grün-Methode auflichtmikroskopisch zeigen, wie sich Inulin tubulär anreichert.

Die Entblutungshypotonie führt zur Anurie unterhalb 50 mmHg Blutdruck. Die glomeruläre Filtration sinkt blutdrucklinear weiter ab und sistiert unterhalb 30 mmHg Blutdruck.

Für den Bereich oberhalb 50 mmHg Blutdruck (unter Diurese) kann ^{man} mit unserer Methode über die Filtration keine genauen Aussagen mehr machen; sie nimmt mindestens bis 80 mmHg Blutdruck zu. In diesem Bereich bestimmen 2 Funktionsgrößen der Niere die Inulinkonzentration im Nierengewebe: Die Filtrationsgröße den Zustrom, die Diurese den Abstrom des Inulins.

Zur Erklärung von Filtrationsminderung bzw. -stop unter Hypotension soll der kombinierte Renin-Angiotensin-Mechanismus dienen:

Voraussetzung für die Filtration ist die Druckdifferenz zwischen Vas afferenz und Vas efferenz; eine Filtrationsminderung kommt durch Minderung dieser Druckdifferenz zustande. Ruiz-Guinazu (1967) hat keine Druckänderung im Vas efferenz gefunden. Verantwortlich ist also die Lumenvariabilität - in diesem Fall die Konstriktion - des Vas afferenz.

Das Ferment Renin wurde erstmals von Page (1954) und Braun-Menendez (1956) in der Niere gefunden und durch Hartcroft (1963) in die Granula der Goormaghtigh'schen Zellen

des juxtaglomerulären Apparates lokalisiert. Renin setzt aus der Leber stammendes Angiotensin frei, das seinerseits aus der Nebennierenerinne (NNR) Aldosteron freisetzt. Aldosteron könnte Einfluß auf die Gefäßwandspannung haben und so seine bekannte natriumretinierende Wirkung entfalten.

Ebenfalls am juxtaglomerulären Apparat fanden Dahlheim u.M. (1970) das converting enzyme, das die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II katalysiert. Dieses ist für die Vasokonstriktion (u.a. des Vas afferenz) verantwortlich. Wodurch wird aber Reninfreisetzung und folgende Vasokonstriktion und Filtrateinschränkung bewirkt? Welchem Ziel dient dieser Regelvorgang?

Skinner u.M. (1963) und Tobian (1964, 1966) postulierten Barorezeptoren des Vas afferenz als Fühler zur Regelung eines konstanten Drucks; bei Druckabfall komme es zur Konstriktion mit den geschilderten Folgen.

Thurau u.M. (1965, 1966, 1967) konnten experimentell als Regelgröße die Natriumkonzentration im fröhdistalen Tubulus nachweisen und postulierten die Existenz von Chemo- bzw. Osmorezeptoren im Bereich der Macula densa.

Im Ultrafiltrat erscheint Natrium plasmaisoton, der aktive Natriumtransport der Tubuluszellen im distalen Tubulus, vor allem im aufsteigenden Teil, bedingt einen hohen osmotischen Druck im peritubulären Gewebe; entsprechend der Adiuretinkonzentration, die die Permeabilität der Wand reguliert, folgt das Wasser passiv diesem osmotischen

Gefälle. An der Macula densa liegt regelmäßig eine hypotone, insbesondere natriumarme Tubulusflüssigkeit vor. Steigt die Natriumkonzentration, bewirken die postulierten Chemorezeptoren eine Reninausschüttung mit den genannten Folgen. Unter Hypotonie büßen die Tubuluszellen ihre Natrium-resorptionsfunktion ein, die resultierende, hohe Natriumkonzentration an der Macula densa bewirkt letztlich eine Filtrationseinschränkung. Die Theorie wurde in Versuchen mit experimentellen Natriumkonzentrationsänderungen an der Macula densa, z.T. nach experimenteller Beeinflussung des Reningehaltes der Niere bestätigt (Thurau 1965, 1966, 1967).

Auch die Untersuchungen von Bartter (1967) wonach Hypovolämie Reninfreisetzung und Hypovolämie Reninabnahme bewirken, lassen sich zuordnen.

Die Hypothese von Eigler (1967) besagt ergänzend, nicht eine feste Natriumkonzentration, sondern die relative im Verhältnis zur Serumkonzentration werde geregelt.

Brown (1966), Mayer (1966) und Gessler (1969) bemerken, der Natriumkonzentrationsanstieg könne nur in Verbindung mit einer Volumenreduktion die Reninstimulation bewirken: so daß noch Volumenrezeptoren diskutiert werden müssen.

Defekte der Zellimmunität im akuten Nierenversagen (ANV) haben Newberry u.M. (1971), vielleicht als biochemisches Substrat der tubulären Funktionsstörung aufgezeigt.

Aus unserer Arbeitsgruppe um Gessler wurden Ergebnisse über Filtration und Diurese unter anderen Versuchsbedingungen mit der gleichen Methode mitgeteilt:

Unter Crush und zusätzlicher Entblutungshypotonie ist ein um 20 mmHg höherer Blutdruck notwendig um das gleiche Filtrat wie bei einfacher Entblutungshypotonie zu bilden (Schröder, Gessler 1966). Hämatin-Intoxikation bewirkt alleine schon eine Blutdrucksenkung. Hier beginnt die Filtration erst bei 60 mmHg Blutdruck (Gessler, Schröder, Loreth, Steinhausen 1966). Zusätzlicher diätetischer Natriummangel bewirkt, wie auch Thureau, Schnermann (1965) und Nagel (1964) mit anderen Methoden zeigten, eine weitere Filtrationseinschränkung. Dagegen hatte Natriumüberladung bei diesen Versuchen keinen Schutzeffekt (Heidler 1969). Die Ergebnisse bei der Entblutungshypotonie von Schmitt (1972) stimmen mit unseren etwa überein.

Den Einfluß von Mannit auf Filtration und Ausscheidung untersuchten wir mit der gleichen Methode. Mannit hatte ^{Einfluß} in keinem Blutdruckbereich auf die glomeruläre Filtration. Die Filtration beginnt wie in den Kontrollen bei 30 mmHg und steigert sich ebenso bis zum Beginn der Diurese bei 50 mmHg. Die Ausscheidung des Inulins aus den Nieren, im Bereich zwischen 50 und 100 mmHg, wird dagegen durch Mannit maximal nahezu verdoppelt.

Die Dosierung von 600 mg Mannit/kg Körpergewicht entspricht einer therapeutischen Dosis beim Menschen. Mannit ist ein sechswertiger Alkohol, der in Pflanzen u.a. in der Manna Esche vorkommt. Als Reduktionsprodukt von Fruktose oder Mannose ist es ein normaler Harnbestandteil. Mannit kann - wie Fruktose und Glukose - glomerulär filtriert, aber nicht wie diese tubulär resorbiert werden. Wenn Mannit im Tubulus verbleibt, und der aktive Natriumtransport der Tubuluszellen funktioniert, entsteht entgegen dem peritubulären osmotischen Druck ein, diesen aufhebender intratubulärer osmotischer Druck. Lilien und Spitzer (1964) wiesen die Aufhebung des osmotischen Gefälles zwischen Tubuluslumen und peritubulärem Gewebe durch Gefrierpunktsbestimmungen am histologischen Präparat, Long und Powers (1964) mittels Leitfähigkeitsmessungen nach. Die passive Rückdiffusion des Wassers wird verhindert und dadurch die Natriumkonzentration intratubulär und an der Macula densa (durch Verdünnung) vermindert. Folge wäre eine Verminderung der Reninfreisetzung und Dilatation des Vas afferenz. Tatsächlich konnte die Erniedrigung der Natriumkonzentration und die Vasodilatation von Ullrich u. Mitarb. (1963) u. Peters, Brunner (1963) u. Thureau u. Henne (1964) sowie Thureau u. Schnermann (1965) experimentell bestätigt werden.

Bei Funktionsverlust oder -einschränkung der Tubuluszellen bleibt Natrium innerhalb des Tubulus. Mannit kann die hohe Natriumkonzentration nicht beeinflussen. Reninfreisetzung,

Konstriktion des Vas afferenz und Filtrationseinschränkung bzw. -stop verhindern nun, daß Mannit überhaupt noch in nennenswerter Menge im Tubulus erscheint und wirksam werden kann.

Bei geringer Funktionseinschränkung verhindert Mannit die Resorption des Restfiltrats und kann so mehr Urin ausscheiden. Unsere Versuche erwiesen die auch schon theoretisch vorher-sagbare Wirkungslosigkeit des Mannit bei fehlender Filtration.

Peters (1963), Camishion u. Fishman (1964), Luke (1965), Sely (1969), Bräunlich (1970), Schröder, E. (1971) u. Dibona (1971) untersuchten mit unterschiedlichen Methoden die Mannitwirkung unter Entblutungshypotonie.

Neben einer Viskositätssteigerung des Blutes und allgemeiner Gefäßdilatation, fanden sie an der Niere: geringe Durchblutungssteigerung, Reninkonzentrationsverminderung, Minderung der Natriumkonzentration, juxtaglomerulär. Inulin-clearance und damit die Filtration wurden nicht beeinflusst.

In Versuchen bei Hämatinintoxikation mit anderen Diuretika anhand der gleichen Methode der Arbeitsgruppe um Gessler wurde nachgewiesen, daß Etacrynsäure den Filtrationsbeginn um 15 mmHg vorverlegt (Dillinger 1971), dagegen Furosemid um 25 bis 30 mmHg verzögert (Seeger 1969). Entsprechend wurde auch das Filtrationsmaximum 15 mmHg früher bzw. 25 bis 30 mmHg später erreicht.

Mannit hatte in unseren Versuchen, wie auch theoretisch zu erwarten, keinen Einfluß auf Filtrationsbeginn und -verlauf in der Entblutungshypotonie. Es vermag auch nicht im Stadium der Anurie ein vorhandenes Restfiltrat zur Ausscheidung zu bringen.

Besteht eine - wenn auch geringe - Diurese vermag Mannit die teilweise Resorption des verminderten Filtrats zu verhindern und dieses zur Ausscheidung zu bringen. Die Anreicherung toxischer Substanzen in den Tubuli, die im Sinne eines Circulus vitiosus die Nierenschädigung unterhalten und verstärken können, wird so verhindert.

Mannit hat in der Therapie des akuten Nierenversagens eine schmale Indikation bei noch vorhandener Diurese. Bei Anurie ist sein Einsatz gefährlich und sinnlos; zwar wird die Restfiltration nicht ungünstig beeinflusst, aber das retinierte Mannit vergrößert das Plasmavolumen und damit die Herzbelastung (Barry u. Bermann 1961) und kann zum Hirnoedem führen. Es ist üblich, nach dem Vorschlag von Heinze (1959) eine Testdosis von 250 ml meist 20% Mannitlösung zu infundieren.

7. Zusammenfassung:

Wir untersuchten an 18 männlichen Wistarratten in Pentobarbitalnarkose Filtration und Ausscheidung unter Entblutungshypotonie und an weiteren 20 Tieren die Wirkung einer zusätzlichen Gabe von 600 mg/kg Körpergewicht Mannit. Zur Bestimmung des Glomerulumfiltrats bei Anurie verwendeten wir eine nach Gessler modifizierte Inulinmethode. Wir fanden die folgenden Ergebnisse:

1. Durch vorsichtiges Entbluten kann über 2 Stunden eine stabile Hypotonie erzeugt werden.
2. Unterhalb 50 mmHg Blutdruck bestand Anurie. Mannit hat keinen Einfluß auf den Beginn der Diurese.
3. Die Filtration beginnt bei 30 mmHg und steigt blutdrucklinear. Auch hierauf hat Mannit keinen Einfluß.
4. Nach Einsetzen der Diurese kann Mannit die Ausscheidung nahezu verdoppeln.

8. Literaturverzeichnis

- Aperia, A., Broberger, O., Ericson, N.O., Feychting, H.:
Renal function in man during transition from
hydropenia to water diuresis with superimposed
mannitol load
Acta physiolog. scand. 77 (1969), 429-438
- Balint, P., A. Fekete, E. Szalay, I. Taraba: Einfluß der
Narkose auf den Verlauf der akuten Niereninsuffizienz.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path.
239 (1960) 497
- Balint, P.: Le flux sanguin renal au cours de l'hypotension et
de l'hypovolaémie experimentales.
C.R. 1er Congr. int. Néphrol., Geneve/Evian 1960
- Balint, P.: Nierenclearance
in: Abhandlungen über die Pathophysiologie der
Regulation Heft 9 Fischer, Jena 1965
- Balint, P., A. Fekete, S.B. Misik, J. Taraba: Nierenfunktion im
Verlauf des akuten Nierenversagens.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. exp. Path. 242
(1961) 261
- Balint, P.: Die Bewertbarkeit der Clearanceergebnisse.
Pflügers Archiv 270 (1959/60) 49
- Balint, P., J. Foragacs: Zur Bewertung der Inulinclearance.
Pflügers Archiv 271 (1960) 23-24
- Barraclough, M.A., Guignard, J.P., Jones, N.F.: Renal
concentrating ability during hypertonic saline and
mannitol diuresis in the rabbit.
J. appl. Physiol. 28 (1970) 209-212
- Baumann, K., H. Oelert, G. Rumrich, K.J. Ullrich: Ist Inulin zur
Messung des Glomerulumfiltrats beim Warmblütler geeignet?
Pflügers Arch. ges. Physiol. 282 (1965) 238
- Biber, T.U.L., M. Mylle, C.W. Gottschalk: Studies by
microdissection and micropuncture of the abnormal
kidney.
II. Int. Congr. Nephrology, Prag 1963
- Bohle, A., Ch. Herfarth, H.J. Krecke: Beitrag zur Morphologie
der Niere beim akuten Nierenversagen.
Klin. Wschr. 38 (1960) 152

- Bohle, A.: Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens.
Verh. Dtsch.Ges.Path. 49 (1965) 54
- Bohle, A., H.H. Edel, H. Fischbach, U. Helmchen, D. Meyer, u.
P. Reiffenscheid: Über Beziehungen zwischen Struktur
und Funktion der Niere beim akuten Nierenversagen.
In: Intensiv-Therapie beim akuten Nierenversagen.
Herausgeber: E. Buchborn; O. Heidenreich. Springer
Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1970
- Bräunlich, H., Kersten L., Ankermann, H.: Der Einfluß von
Diuretika auf die renale Ausscheidung von Wasser und
Ionen bei Ratten verschiedenen Alters.
I. Dosis-Wirkungs-Beziehungen
Acta Biologica et Medica Germanica (Berlin) 21 (1968)
843-852
- Bräunlich, H., Kersten, L.: Die renale Ausscheidung von Wasser
und Elektrolyten bei Ratten verschiedenen Alters nach
Belastung mit 0,9% NaCl Aqua dest. oder
5% Mannit-Lösung.
Acta Biologica et Medica Germanica (Berlin) 24 (1970)
327-328
- Bräunlich, H., Kersten, L., Ankermann, H.: Der Einfluß von
Diuretika auf die renale Ausscheidung von Wasser und
Ionen bei Ratten verschiedenen Alters.
II. Inulin-Clearance nach Applikation von Diuretika.
Acta Biologica et Medica Germanica (Berlin) 25 (1970)
315-323
- Braun-Menendez, E.: Pharmacology of renin and hypertension.
Pharmacol. Rev. 8 (1956) 25
- Brehm: Über den Einfluß von Mannit auf die Nierenfunktion
bei experimenteller Anurie nach Hämatinvergiftung.
Inaugural-Dissertation Erlangen 1971
- Brown, J.J., D.L. Davies, A.F. Lever, J.S. Robertson: Influence
of sodium deprivation and loading on the plasmarenin
in man.
J. Physiol. (Lond.) 174 (1965) 408
- Brown, T.C., J.O. Davies and C.J. Johnston: Acute response in
plasma renin and aldosterone secretion to diuretics.
Am.J.Physiol. 211 (1966) 437

- Brun, C., C. Crone, H.H. Davidson, J. Fabricius, H.A. Tybjaerg, N.A. Lassen, O. Munck: Renal interstitial pressure in normal and in anuric man. Based on wedged renal vein pressure.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 91 (1956) 199
- Brun, C., Munck, O.: Pathophysiology of the kidney in shock and in acute renal failure.
Progr. Surg. 4 (1964) 1
- Buchborn, E., Anastasakis, S.: Klin. Wschr. 42 (1964) 1127
- Buchborn, E., H. Edel: Akutes Nierenversagen.
In: Handbuch der Inneren Medizin, herausgegeben von H. Schwiegk, 8. Band, 2. Teil, 5. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1968)
- Burck, H.Ch.: Die Bedeutung funktioneller und morphologischer Nierenschäden bei akutem Nierenversagen nach Ischämie für die Dialysebehandlung.
Ärztl. Forschung 21 (1967) 271
- Capelli, J.P., L.C. Wesson, G.E. Aponte: The effect of sodium on renal renin and on glucose-6-phosphate-dehydrogenase in the kidneys, salivary glands and adrenal glands.
J.A. histochemical and biochemical study, Nephron 5 (1968) 106
- Camishion, R., Fishman, N.: Effect of mannitol on renal blood flow and cardiac output in haemorrhagic shock
Circulation (suppl.) 29 (1964) 130-134
- Celoria, G.C., R. Puche: Role of the granulation of the renal juxtaglomerular cells.
Acta physiol. lat.-amerik. 17 (1963) 6
- Corcoran, A.C. and H.I. Page: Posttraumatic renal injury: summary of experimental observation
Arch. Surg. 51 (1945) 93-101
- Cortney, M.A., W. Nagel, K. Thureau: An micropuncture study of the relationship between flow-rate through the loop of Henle and sodium concentration in the early distal tubule.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 287 (1966) 286
- Daalgard, O.Z.: An electronmicroscopic study on glomeruli in renal biopsies from human shock kidney.
J. Clin. Invest. 41 (1962) 378

- Dahlheim, H.: Reaktionsverhalten und intrarenale Lokalisation des Renin-Angiotensin-Systems.
Habil. Arbeit München 1970
- Deetjen, P.: Micropuncture Studies of Diuretics in Rats
Proc. 3rd. int. Congr. Nephrol. Washington (1966),
S. 19, Karger Verlag (1967)
- Deetjen, P.: The localization of transport processes in the nephron and their inhibition by diuretic agents as analyzed by micropuncture techniques.
In: Renaler Transport und Diuretica, Hrsg. K. Thurnau u. H. Jahrmaeker, Springer Verlag (1969)
- Deetjen, P.: Der Einfluß der Diuretica auf die tubularen Transportvorgänge.
Klin. Pharmak. der Diuretica, Urban-Schwarzenberg, München-Berlin (1969)
- Dettli, L., Spring, P.: The new short-acting diuretics evaluation of problems and therapeutic results.
Renal and Diuretic Symposium Rotterdam Oktober 1966
- Dibona, G.F.: Effect of mannitol diuresis and ureteral occlusion on distal tubular reabsorption
American Journal of Physiology 221 (1971) 511-514
- Dillinger, J.: Über den Einfluß von Etacrynsäure auf die Nierenfunktion bei experimenteller Anurie nach Hämatinvergiftung.
Inaugural Dissertation Erlangen 1972
- Di Scala, V.A. u. M.: Tubular alternations produces by osmotic diuresis with mannitol
Ann. intern. Med. 63, 767 (1965)
- Dunihue, F.W., W.B. van Robertson: The effect of desoxycorticosterone acetate and of Na on the juxta-glomerular apparatus
Endocrinology 61 (1957) 293
- Eliahou, H.E.: Mannitoltherapy in oliguria of acute onset.
Brit. Med. Journal 1 (1964) 807-809
- Eigler, F.W.: Regulierung von Glomerulumfiltrat und arteriellem Blutdruck durch den Natriumgradienten an den Macula-densa-Zellen. Eine Hypothese über die Stimulierung des Renin-Angiotensin-Systems. Zugleich ein Beitrag zur Genese verschiedener Hochdruckformen.
Klin. Wschr. 45 (1967) 23

- Endres, P.W. Siegenthaler, K. Baumann, E. Gysline, H. Rubli,
M. Schönbeck, P. Weidmann u. C. Werning: Die Plasma-Renin-
Aktivität im peripheren venösen Blut unter verschiedenen
Stimulationsbedingungen.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1049
- Finckh, E.S., D. Jeremy, H.M. Whyte: Structural renal damage and
its relation to clinical features in acute oliguric renal
failure
Quart. J. Med. 31 (1962) 429
- Flanigan, W.J., D. Oken: Renal micropuncture study on the
development of anuria in the rat with mercury induced
acute renal failure.
J. clin. Invest. 44 (1965) 449
- Forster, R.P. and J.P. Maes: Effect of experimental neurogenic
hypertension on renal blood flow and glomerular
filtration rates.
Amer. J. Physiol. 150, 535 (1947)
- Gessler, U.: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der
akuten Anurie.
In: SARRE-ROTHER, Akutes Nierenversagen. 1. Symp., d. Ges.
f. Nephrologie (1961), 78-85 (Stuttgart 1962)
- Gessler, U., D. Anders, M. Hüllmann: Experimentelle Untersuchungen
zur Entstehung der akuten Anurie beim hämorrhagischen
Kollaps.
Klin. Wschr. 43 (1965) 765
- Gessler, U., K. Schröder: Experimental Studies on the GFR during
Acute Anuria.
III. Int. Cong. Nephrology, Washington (1966)
- Gessler, U., A. Loreth, K. Schröder, M. Steinhausen: Experimentelle
Untersuchung über die glomeruläre Filtration anurischer
Ratten nach Hämatinvergiftung.
Klin. Wschr. 44 (1966) 628
- Gessler, U. u. K. Schröder: Experimenteller Beitrag zur Pathogenese
der akuten Anurie.
3. Symp. Ges. Nephrol., Berlin 1964 (Bern u. Stuttgart 1966)
- Gessler, U.: Pathogenese, Differentialdiagnose und Therapie des
akuten Nierenversagens.
Ärztl. Fortbildung 16 (1968) 196

Gessler, U.: Diskussionsbeitrag in:

Renaler Transport und Diuretica. Springer, Heidelberg
(1969) S. 184

Gessler, U., K. Schröder u. H. Weidinger: Das akute Nierenversagen,
Pathogenese und Therapie.

In: Wiederbelebung, Organersatz, Intensivmedizin Band 7
Heft 1 (1970) 3-9, Verlag Dr. Dietrich Steinkopff,
Darmstadt

Giebisch, G., R.M. Klose and E.E. Windhager: Micropuncture study
of hypertonic sodium chloride loading in the rat.

Amer. J. Physiol. 206, 687 (1964)

Gottschalk, C.W. and M. Mylle: Micropuncture study of pressures in
proximal tubules and peritubular capillaries of the rat
kidney and their relation to ureteral and venous pressure.

Amer. J. Physiol. 185, 430 (1956)

Gottschalk, C.W. and M. Mylle: Micropuncture study of pressures
in proximal and distal tubules and peritubular
capillaries of rat kidney during osmotic diuresis.

Amer. J. Physiol. 189, 323 (1957)

Gottschalk, C.W. and M. Mylle: Micropuncture ^{study} of the mammalian
urinary concentration mechanism: evidence for the
countercurrent hypothesis.

Amer. J. Physiol. 196, 927 (1959)

Gross, F., H. Brunner, M. Ziegler: Renin-Angiotensin-System,
Aldosterone and Sodium Balance

Recent Progr. Hormone Res. 21 (1965) 119

Gutman, J., C.W. Gottschalk and W.E. Lassiter: Micropuncture study
of inulin absorption in the rat kidney

Science 147 (1965) 753

Hartcroft, P.M.: Juxtaglomerular cells.

Circulat. Res. 12 (1963) 525

Heidler, R.: Über den Einfluß des Natriummangels auf die
glomeruläre Restinfiltration bei Anurie.

Inaug. Dissert Erlangen-Nürnberg 1969

Hierholzer, K., E. Windhagen: Transtubuläre Potentialdifferenzen
und intratubuläre Natrium-Konzentrationen in der Niere
adrenalektomierter Ratten.

Pflügers Arch, ges. Physiol. 279 (1964) 426

- Jirka, J., V. Ganz, V. Fencel, J.H. Cost u. Travincek:
Measurement of renal blood in the intact kidney by
local thermodilution during haemorrhagic hypotension.
Lancet II (1961) 692-693
- Kramer, K., Deetjen, P.: Beziehung des O_2 -Verbrauchs der Niere
zu Durchblutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des
arteriellen Druckes.
Pflügers Arch. 270 (1960) 251
- Kramer, K., Deetjen, P.: O_2 -Verbrauch der Niere, Durchblutung
und Glomerulusfiltrat
Pflügers Arch. 271 (1960) 782
- Kramer, K., Deetjen, P.: Hämorrhagischer Schock und akutes Nieren-
versagen
In: Akutes Nierenversagen, I. Symposion d. Ges. f.
Nephrologie, S. 64, Thieme Stuttgart (1962)
- Krück, F.: Das Renin-Angiotensinsystem
In: Aktuelle Probleme der Nephrologie. IV Symposion
der Gesellsch. Nephrol. (Berlin-Heidelberg-New York 1966)
- Lechene, C., Morel F., Guinnebault, M., Rouffignac, E. de:
Etude par micropunction de l'élaboration de l'urine
I. Chez le rat dans différents états de diurèse
Nephron (Basel) 6 (1969) 457- 477
- Lever, A.F., Peart, W.S.: Renin and angiotensin - like activity
in renal lymph.
J. Physiol. (London) 160 (1962) 548
- Lilien, O.M., R. Spitzer: Counter current system and osmotic
diuresis.
J. Urol. (Balt.) 92, 9 (1964)
- Little, J.M.: A modified diphenylamine procedure for the
determination of inulin
J. biol. Chem. 180 (1949) 747
- Luke, R.G. et al.: Mannitol therapy in acute renal failure
Lancet 1 (1965) 980-982
- Luke, R.G. et al.: Factors determining response to mannitol in
acute renal failure
American J. Med. Science 259 (1970) 168-174

- Malnic, G., R.M. Klose, G. Giebisch: Micropuncture study of distal tubular potassium and sodium transport in rat nephron.
Amer. J. Physiol. 211 (1966) 529
- Meyer, P., J. Menard, J.M. Alexandre and B. Weil:
Correlations between plasma renin, hematocrit and natriuresis.
Rev. Canad. Biol. 25 (1966) 111
- Munck, O., J. Ladegoged, F. Pedersen: Distribution of blood flow in the kidney in acute renal failure.
In: Pathogenese und Klinik des akuten Nierenversagens, S. 1-7, Hrsg. Gessler U., Schröder, Weidinger, Georg Thieme Stuttgart (1971)
- Newberry, W.M. et al.: Defective cellular immunity in renal failure.
Journal of Clin. Investigation 50 (1971) 1262-1271
- Noltenius, H.: Histologische Befunde an Nierenpunktaten zur Rückbildung des akuten Nierenversagens.
Akutes Nierenversagen. Sarre-Rother. 1. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie. Thieme 1962, S. 27
- Oliver, J., Mac Dowell, M. and A. Tracy: Pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury, renal ischemia, nephrotic damage.
J. clin. invest. 30, 1307 (1951)
- Oliver, J.: The spectrum of structural changes in acute renal failure.
Intern. Nierensymp., Würzburg 1960, S. 128, Herausgeg. von Wollheim, E., Thieme Stuttgart
- Page, J.: Neural and humoral control of blood vessels.
In: Ciba Found. Symposium on Hypertension Humoral and neurogenic factors, London (1954) 123
- Philips, R.A., V.P. Dole, P.B. Hamilton, K. Emerson, R.M. Archibald, D.D. van Slyke: Effects of acute hemorrhagic and traumatic shock on renal function of dogs
Amer. J. Physiol. 145 (1946) 314
- Peters, G. and H. Brunner: Mannitol diuresis in hemorrhagic hypotension.
Amer. J. Physiol. 204, 555 (1963)
- Ponfick, E.: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Transfusion.
Virch. Arch. 62, 273 (1875)

- Powers, S.R.: Posttraumatic acute renal failure.
New York State J. Med. 63, 1327 (1963)
- Powers, S.R.: Postoperative renal failure.
Surg. Gyn. Obst. 117, 229 (1963)
- Reubi, F.: Die Schockniere. Neuere Erkenntnisse.
Schweiz. med. Wschr. 96 (1966) 233-237
- Richards, A.N., Westfall, B.B. and Bott, P.A.: Experiments concerning the possibility that inulin is secreted by the renal tubules.
Amer. J. Physiol. 123, 281 (1938)
- Reubi, F. und C. Vorburger: Wirkung der Diuretica bei eingeschränkter Nierenfunktion.
Diureseforschung IV Symp. Freiburg (1966), Georg Thieme Verlag Stuttgart
- Rollhäuser, H. und W. Vogell: Die tubuläre Phenolrotausscheidung und die Feinstrukturveränderungen der Glomerula bei der Rattenni-ere im traumatischen Schock.
Z. Zellforsch. 52, 549-566, (1960)
- Rosenfeld, S. and A.L. Sellers: Pressure-flow studies in the isolated artificial heart-lung perfused mammalian kidney.
Amer. J. Physiol. 199, 499-502 (1960)
- Rosenthal, J., R. Boucher, J. Genest: Acute changes in plasma volume, renin activity, and free aldosterone levels in healthy subjects following furosemide administration.
Canad. J. Physiol. and Pharmacol. 46 (1968) 85
- Rother, K.O.: Experimentelle Nierenkrankheiten.
In: Handbuch experimenteller Pharmakologie Vol. XVI/4, Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1966
- Rotter, W., H. Lapp, H. Zimmermann: Pathogenese und morphologisches Substrat des akuten Nierenversagens und seine Erholungszeit.
Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) 669
- Sarre, H. und U. Gessler: Zur Pathogenese der Schockniere.
Med. Klin. 52, 2125-2130 (1963)
- Sarre, H., P. Dietler, P. von Dittrich, U. Gessler, V. Heinze, R. Kluthe, D. Mertz, K.J. Ullrich, K. Hierholzer: Nierenkrankheiten
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967

- Schäler, F.: Anwendung von Saluretika bei Niereninsuffizienz.
Klin. Pharmakologie der Diuretika, Urban-Schwarzenberg
(1969) 83-92
- Schmid, H.: Der Einfluß der Etacrynsäure auf die Nierenfunktion der Ratten nach experimenteller Anurie durch Entblutungs-hypotonie.
Inaugural Dissertation Erlangen 1972
- Schröder, K.: Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Hämatinvergiftung.
Inaug. Dissert. Freiburg 1964
- Schröder, K., U. Gessler: Experimentelle Untersuchung zur Nierenfunktion bei Crush.
In: K. Krück: Aktuelle Probleme der Nephrologie.
IV. Sympos. Ges. Nephrol. Springer-Verlag 1966
- Schröder, K., G. Grass, H. Weidinger, U. Gessler: Über die Bedeutung der hypertonen Dehydration in der Pathogenese des akuten Nierenversagens.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 74 Kongr. 1968
- Schröder, K., U. Gessler und H. Weidinger: Über den Einfluß von Mannit und Furosemid auf die Restfiltration bei experimenteller Anurie.
3. Symp. über aktuelle Probleme der Dialyseverfahren und der Niereninsuffizienz. Innsbruck 1969
- Schubert, G.E.: Die Pathologische Anatomie des akuten Nierenversagens
In: Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie. Herausgeber: P. Cohrs, W. Giese, H. Messen, H.C. Stoerk. Springer Verlag 1968
- Scott, W.L., D.L. Maude, J. Shehaden and A.K. Solomon:
Absorption of Inulin by the renal tubule of necturus.
Physiologist 7 (1964) 249
- Seeger, V.: Über den Einfluß von Furosemid auf die Restfiltration bei experimenteller Anurie nach Hämatinvergiftung.
Inaug. Dissert. Erlangen-Nürnberg 1970
- Seely, J.F. et al: Micropuncture study of hypertonic mannitol diuresis.
Journal of Clin. Investition 48 (1969) 2330-2340
- Selkurt, E.E., P.W. Hall and P. Spencer: Influence of graded decrement on renal clearance of creatinine, p-amino-hippurate and sodium
Amer. J. Physiol. 159, 369 (1949)

Selkurt, E.: Der Nierenkreislauf.

Klin. Wschr. 33 (1955) 359

Shehadeh, J., D.L. Maude, W.L. Scott and A.K. Solomon:
Absorption of inulin by the renal tubule of rat.

Physiologist 7 (1964) 254

Shipley, R.E., R.S. Study: Changes in Renal Blood Flow,
Extraction on Inulin, Glomerular Filtration Rate,
Tissue Pressure, and Urine Flow, with Acute Alterations
of Renal Artery Blood Pressure.

Am. J. Physiol. 167 (1951) 676

Siegenthaler, W.: Klinische Syndrome mit Hyperaldosteronismus
unter besonderer Berücksichtigung pathogenetischer
Gesichtspunkte.

Schweiz. med. Wschr. 93 (1963) 1803

Siegenthaler, W., C. Werning, K. Baumann, M. Schönbeck, E.
Gysling, P. Weidmann: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-
System mit besonderer Berücksichtigung seines Funktions-
zustandes unter dem Einfluß von Diuretika.

Klinische Pharm. der Diuretika, Urban-Schwarzenberg,
München-Berlin (1969)

Skinner, S.L., J.W. Cubbin, I.H. Page: Renal Baroreceptor Control
of Renin Secretion

Science 141 (1963) 814

Smith, H.W.: The kidney, Structure and function in health and
disease.

Oxf. Univ. Press. New York 1955

Solomon, A.K., D.L. Maude, J.H. Shehadeh and W.N. Scott:
Inulin absorption by necturus proximal tubule and some
consequences there of

In: Sekretion und Exkretion, II. Int. Symp.d.Ges.Deutsch.
Naturforscher u. Ärzte, Springer, Berlin 1965

Steinhausen, M.: Eine Methode zur Differenzierung proximaler und
distaler Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre
Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeiten.

Pflügers Arch. Ges. Physiol. 277 (1963) 23

Thoenes, W., K.H. Langer, A. Warning: Funktionsmorphologische
Studien zur energetischen Insuffizienz des Nierentubulus.
Untersuchung an der Rattenniere nach Oberflächen-
betropfung mit Kaliumcyanid.

Klin. Wschr. 46 (1968) 696

- Thurau, K., P. Deetjen u. K. Kramer: Hämodynamik des Nierenmarks.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 270 (1960) 277
- Thurau, K. und E. Wober: Zur Lokalisation der autoregulativen
Widerstandsänderungen in der Niere.
Pflügers Arch. 274 , 553-566 (1962)
- Thurau, K., P. Deetjen und J. Ranke: Tubulusdruck und Harnausscheidung der Rattenniere im hämorrhagischen Schock.
Akutes Nierenversagen 1. Symp. Ges. Nephrol. 1961,
Thieme Verlag Stuttgart (1962)
- Thurau, K. und P. Deetjen: Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 247 (1962) 567
- Thurau, K., u. K. Kramer: Weitere Untersuchungen zur myogenen
Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufs.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 269 (1964) 277
- Thurau, K., J. Schnermann: Regulierung des Einzelnephronfiltrates
durch Veränderung der Elektrolytzusammensetzung im
Nephronabschnitt der Macula densa.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 281 (1964) 86
- Thurau, K. u. G. Henne: Die transmurale Druckdifferenz der Widerstandsgefäße als Parameter der Widerstandsregulierung in der Niere.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 279, 156 (1964)
- Thurau, K., M. Mylle: Mikropunktionsversuche zur Funktion des
juxtaglomerulären Apparates an der Warmblüterniere.
3. Sym. Ges. Nephrol. 1964, Normale und Pathologische
Funktionen des Nierentubulus. K.J. Ullrich, K. Hierholzer,
Verl. Hans Huber, Bern u. Stuttgart (1965)
- Thurau, K., J. Schnermann: Die Natriumkonzentration an den Macula-densa-Zellen als regulierender Faktor für das
Glomerulumfiltrat (Mikropunktionsversuche)
Klin. Wschr. 43 (1965) 410
- Tobian, L.: Sodium renal arterial distension and the
juxtaglomerular apparatus.
Canad. med. Ass. J. 90 (1964) 160
- Tobian, L.: Renin release and its role in renal function and the
control of the salt balance and arterial pressure.
Fed. Proc. 26 (1966) 48

- Ullrich, K.J. u. K.H. Jarausch: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und Harnverdünnung.
Pflügers Arch. 262 (1956) 527-550
- Ullrich, K., B. Schmidt-Nielsen, R. O'Dell, G. Pehling, W.E. Lassiter and M. Mylle: Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney.
Amer. J. Physiol. 204, 527 (1963)
- Vander, A.J. and J.R. Luciano: Neural and humoral control of renin release in salt depletion. Circulation Res. Suppl. II-69 (1967)
- Van Slyke, D.D.: The effects of shock in the kidney,
Ann. intern. Med. 28 (1948) 701
- Vorburger, C.: Diuretica bei eingeschränkter Nierenfunktion.
Der Int. S. 345-351, 12. Jahrgang, 2. Zusatzheft (1971)
- Welt, L.G., D.V.N. Goddyer, J.H. Laragh, W.A. Abele, W.H. Meroney:
Site of saluretic action of an organic compound.
J.A.. Physiol. 6 (1953) 134-138
- Wirz, H.: Der Osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Ratten-
niere.
Helv. physiol.pharmacol. Acta 14, 353 (1956)
- Zollinger, H.U.: Die hämatogenen interstitiellen Nephritiden.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 58 (1952) 153
- Zollinger, H.U.: Niere und ableitende Harnwege.
W. Doerr, E. Uehlinger: Spezielle pathologische Anatomie,
Band 3, Springer Verlag (1966) , s. 46 ff.

L e b e n s l a u f

Geboren am 20.3.1943 in Neustadt/Aisch. Vater Franz
Kicking, Lehrer. Mutter Brigitte Kicking, Hausfrau.

- 1949 - 1954 Grundschule in Nürnberg
- 1954 - 1963 Martin-Behaim-Gymnasium Nürnberg mit
Reifeprüfung
- 1963 - 1969 Studium der Medizin in Erlangen u. Düsseldorf
 - 1964 Vorphysikum
 - 1966 Physikum
 - 1969 Staatsexamen

- 8/1969 - 8/1970 Medizinalassistent
- 8/1970 Approbation als Arzt

Weiterbildung zum Facharzt:

- 2/1971 - 2/1972 Neurologische Universitätsklinik Heidelberg
- 3/1972 - derzeit PLK Wiesloch
- z.Zt. in Ausbildung zum Zusatztitel Psychotherapie

Heidelberg, Plöck 60

Klaus Kicking

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990